Université Paul-Sabatier de Toulouse
U. E. R. des Sciences Médicales

Année 1974 N° 248

EFFETS DU PROPRANOLOL dans l'Hypertension expérimentale du Chien

THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'ETAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1974

par

ROUMAGNAC Michel

JURY

MM.	P. MONTASTRUC	Président
	A. DELAUDE P. BESSOU J.-P. BESOMBES	Assesseurs
	M. SALVADOR	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, Rue Ninau
1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549602_0013

EFFETS DU PROPRANOLOL
dans
l'Hypertension expérimentale
du Chien

EFFETS DU PROPRANOLOL

dans

l'Hypertension expérimentale

du Chien

Université Paul-Sabatier de Toulouse
U. E. R. des Sciences Médicales

Année 1974 **N° 248**

EFFETS DU PROPRANOLOL dans l'Hypertension expérimentale du Chien

THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'ETAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1974

par

ROUMAGNAC Michel

JURY

MM.	P. MONTASTRUC	Président
	A. DELAUDE P. BESSOU J.-P. BESOMBES	Assesseurs
	M. SALVADOR	Suppléant

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, Rue Ninau
1974

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

Président de l'Université..... M. LARENG
1er Vice-Président..... M. MATHIS
2e Vice-Président..... M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-PURPAN. . . . . M. MONNIER
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales TOULOUSE-RANGUEIL. . . . . M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire.....	MM	LAZORTHES
Doyen honoraire.....		CALVET
Doyen honoraire.....		BRUSTIER
Professeur honoraire.....	MM.	VALLOIS
Professeur honoraire.....		TAPIE
Professeur honoraire.....		DELAS
Professeur honoraire.....		RISER
Professeur honoraire.....		BUGNARD
Professeur honoraire.....		VINCENT
Professeur honoraire.....		MOREL
Professeur honoraire.....		BOUISSET
Professeur honoraire.....		CALMETTES
Professeur honoraire.....		THOMAS
Professeur honoraire.....		LAGROT
Professeur honoraire.....		DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire.....		FABRE P.
Professeur honoraire.....		JAHIER
Professeur honoraire.....		SENDRAIL
Professeur honoraire.....		PONS
Professeur honoraire.....		SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique.....	MM.	DARDENNE	Purpan
Clinique Médicale Sud.....		GADRAT	Purpan
Clinique Chirurgicale.....		GEDEON	Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie....		POULHES	Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer.....		GRIMOUD	Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie		PASQUIE	Purpan
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique.		FICAT	Rangueil
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire.....		ENJALBERT	Rangueil
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques.		BAZEX	Purpan
Clinique des Maladies des Voies Urinaires.		LHEZ	Rangueil
Clinique des Maladies Infectieuses.....		ARMENGAUD	Purpan
Clinique Médicale Infantile et Puériculture.		DALOUS	Purpan
Clinique Médicale de la Première Enfance..		REGNIER	Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie.....		LAZORTHES G	Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrique.....		GERAUD	Rangueil
Clinique Obstétricale.....		PONTONNIER	Rangueil
Clinique Stomatologique et Chir Maxillo-faciale		CADENAT	Rangueil
Clinique Ophtalmologique et Chirurgie Orbito-palpérale		DEODATI	Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie Cervico-faciale.		CLAUX	Purpan
Clinique de Pneumo-phtisiologie.....		DELAUDE	Purpan
Clinique Rhumatologique.....		RUFFIE René	Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale.....		MONROZIES	Purpan
Anatomie.		BASTIDE	Purpan
Anatomie Pathologique.....		FABRE Jacques	Purpan
Anatomie Appliquée.....		JUSKIEWENSKI	Rangueil
Anesthésie et Réanimation.....		LARENG L.	Purpan
Bactériologie et Virologie.....	Mme	ENJALBERT	Rangueil
Biophysique Médicale A.....	MM.	AUVERGNAT	Purpan
Biophysique Médicale B.....		BRU	Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale.....		CALAZEL	Rangueil
Chimie Biologique.....		VALDIGUIE P.	Purpan
Electro-Radiologie.		MARQUES	Rangueil
Embryologie Générale.....		BROUSSY Jean	Purpan
Hématologie.		BIERME	
Histologie.		BIMES	Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie..		DENARD	Purpan
Hygiène et Médecine Sociale.....		MONNIER	Purpan
Immunologie.		DUCOS	Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail...		GREZES-RUEFF	Purpan
Pathologie Chirurgicale.....		DAMBRIN	Purpan
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale.		BOULARD	Purpan

UNIV. LEIDEN BIBL.

Pathologie Médicale		RIBAUT	Purpan
Physiologie		BESSOU	Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie		BAISSET	Rangueil
Séméiologie et Clinique Médicale		LAPORTE Jacques	Purpan
Thérapeutique		DARNAUD	Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique		BOUISSOU	Rangueil
Biochimie Médicale		DOUSTE-BLAZY	Rangueil
Dermatologie, Vénéréologie		DUPRE	Rangueil
Histologie et Embryologie	MM.	GUILHEM	Rangueil
Histologie et Embryologie		PLANEL	Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie		RASCOL	Purpan
Physiologie et Pharmacologie		MONTASTRUC	Purpan
Pneumo-Phtisiologie		MIGUERES	Rangueil
Médecine Interne		LE TALLEC	Rangueil
Psychiatrie		GAYRAL	Purpan
Ophtalmologie		BEC	Purpan
Médecine Générale		ARLET	Rangueil
Neuro Chirurgie		ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M.	FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme	LARENG M.-B	Purpan
Biochimie Médicale	MM.	VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie		ESTRADE	Purpan
Chirurgie Générale		GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale		SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire		ESCHAPASSE	Purpan
Medecine Générale et Thérapeutique		BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique		BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique		SUC	Rangueil
Médecine Générale		RIBET	Rangueil
Physiologie		GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie Pathologique		RUMEAU J.-L.	Rangueil
Anesthésiologie		VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme	DIDIER	Rangueil
Biophysique	MM.	REGIS	Rangueil
Biophysique		GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie		CARTON	Rangueil
Cardiologie		BERNADET	Rangueil
Cardiologie		BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale		ESCAT Jean	Rangueil
Chirurgie Générale		GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale		COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire		PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique		PONTONNIER Georg	Rangueil
Hépa-Gastro-Entérologie		PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique		SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne		FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail		PUJOL M.	Purpan
Néphrologie		CONTE Jean	Purpan
Neurochirurgie		LAZORTHES Y.	Rangueil
Neunrologie		GUIRAUD-CHAUMEIL	Purpan
O.R.L.		LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique		UTHEZA Guy	Purpan
Parasitologie		LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale		ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phtisiologie		ALBAREDE J.-L.	Purpan
Pneumo-Phtisiologie		JOVER	Rangueil
Physiologie		PAGES B.	Purpan
Psychiatrie		MORON	Rangueil
Radiologie		COMBES P.	Purpan
Radiologie		PUTOIS	Purpan
Rhumatologie		FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		SALVADOR M.	Purpan
Urologie		PONTONNIER Franç	Purpan

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	MM.	SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale		GLEIZES	Purpan
Obstétrique		ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire général de l'Université ..... M. PRINEAU J.-P.

L'Université P.-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidat
(Délibération en date du 12 mai 1891)

Je dédie cette thèse

A MA FEMME

A MA FILLE, SOPHIE

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur Le Professeur Paul MONTASTRUC

Professeur de Physiologie et de Pharmacologie

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir présider notre jury de thèse.

Nous vous prions de recevoir ici le témoignage de notre dévouement et de notre respect.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur André DELAUDE

Professeur de la clinique de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Paul BESSOU

Professeur de Physiologie

Monsieur le Docteur Jean-Paul BESOMBES

Maître de Conférences Agrégé de Physiologie
Biologiste des Hôpitaux

Monsieur le Docteur Michel SALVADOR

Maître de Conférences Agrégé de Thérapeutique
et de Réanimation Médicale
Médecin des Hôppitaux

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir être nos juges.

Soyez en ici remerciés.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Professeur Pierre COMBES

A Monsieur le Docteur André FOURNIE

A tout le personnel de la FONDATION MARIE

A tout le personnel du Laboratoire de Physiologie

A tout le personnel
du Laboratoire d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire

A Madame Danielle ARCIDET
responsable de la dactylographie

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I. — **RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE**

I. — Les récepteurs adrénergiques.

II. — Les agents bloquant les récepteurs béta-adrénergiques

1 - Pharmacologie

2 - Béta-bloquants et hypertension artérielle : cas particulier du propranolol.

CHAPITRE II. — **TRAVAUX EXPERIMENTAUX**

I. — Hypertension artérielle expérimentale par défrénation cardiaque

1 - Protocole expérimental

2 - Résultats

II. — Hypertension artérielle expérimentale au cyanure de potassium

1 - Protocole expérimental

2 - Résultats

DISCUSSION et CONCLUSION.

INTRODUCTION

La mise en jeu du système nerveux orthosympathique a des effets, au niveau des différents organes, qui peuvent être distingués en effets excitateurs et effets inhibiteurs. Cette dualité des réponses trouve une explication dans l'hypothèse d'AHLQUIST (4) qui le premier a soupçonné l'existence de deux types de récepteurs adrénergiques : les récepteurs alpha et béta. Cette hypothèse a été confirmée plus tardivement par la découverte de substances bloquant spécifiquement l'un ou l'autre de ces récepteurs.

Depuis la publication de PRICHARD en 1964 (57) les drogues bloquant les récepteurs béta-adrénergiques sont utilisées dans le traitement de certaines formes d'hypertension artérielle. L'action anti-hypertensive de ces substances semble réelle mais leur mécanisme d'action reste encore mystérieux. C'est notamment le cas du propranolol qui a fait, ces dernières années, l'objet de nombreuses études. L'école toulousaine de physiologie appliquée et de pharmacologie a essayé de préciser ce mécanisme en étudiant l'action du propranolol sur différents types d'hypertension artérielle chez le chien (8 - 9). Ainsi, le rôle de cet agent béta-bloquant a été étudié sur des hypertensions créées par stimulation d'un nerf périphérique et par défrénation cardiaque chronique.

Dans la ligne de ces recherches nous avons étudié l'action du propranolol sur deux types d'hypertension expérimentale provoquée chez le chien :

1 - par défrénation cardiaque aiguë (7 - 10),

2 - par injection intraveineuse de cyanure de potassium.

L'exposé de ces travaux sera précédé d'un rappel de physiologie et de pharmacologie des récepteurs adrénergiques et des substances béta-bloquantes.

CHAPITRE I

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

I. — LES RECEPTEURS ADRENERGIQUES

On désigne sous ce terme les systèmes hypothétiques localisés sur la membrane des cellules effectrices et sur lesquels se fixe le transmetteur physiologique ou pharmacologique adrénergique.

La notion de récepteur cellulaire a été évoquée dès 1905 par LANGLEY (47) qui, le premier, a suggéré que la réponse des divers organes à l'action de l'adrénaline pouvait être conditionnée par la nature du « récepteur » prédominant dans ces organes.

En 1906, DALE (25), étudiant les effets de la stimulation du système orthosympathique et de l'injection d'adrénaline, constate que ceux-ci sont complexes et parfois opposés. Il met aussi en évidence l'inversion des effets de l'adrénaline par les dérivés de l'ergot de seigle. Pour expliquer ces phénomènes il propose le concept de récepteur spécifique.

En 1910, EHRLICH (31) émet l'hypothèse d'une plaque active et désigne ainsi le système privilégié avec lequel la drogue introduite dans l'organisme s'articulerait.

CANNON en 1937 (20) émet l'hypothèse de l'existence de deux types de médiateurs : la sympathine E (excitratrice) et la sympathine I (inhibitrice).

AHLSQUIST en 1948 (4) explique les phénomènes précédents en suggérant l'existence de deux types de récepteur adrénergique : les récepteurs alpha et béta. Le récepteur alpha est associé à la plupart des fonctions excitatrices (vaso-constriction, contraction des sphincters digestifs, de l'urétère, des vésicules séminales, des canaux déférents,

de l'utérus, du muscle dilatateur de l'iris). Il a une fonction inhibitrice importante : le relâchement du muscle lisse intestinal. Le récepteur béta est associé à la plupart des fonctions inhibitrices (vaso-dilatation, relâchement du muscle lisse bronchique, vésical et utérin). Il a une fonction excitatrice importante : la stimulation du cœur (effets chronotrope positif, inotrope positif).

De plus, les récepteurs alpha et béta sont associés à des fonctions métaboliques : la glycogénolyse musculaire et la lipolyse du tissu adipeux seraient des effets béta, tandis que la glycogénolyse hépatique serait un effet alpha.

Des études récentes tendent à montrer qu'il existe en fait deux types de récepteurs béta : les béta 1 présents en particulier au niveau du coeur et les béta 2 présents en particulier au niveau des vaisseaux (Tableau I).

	Récepteur
— Tube digestif	béta 1
— Coeur (réponses inotropes et chronotropes)	béta 1
— Tissu adipeux	béta 2
— Bronches	béta 2
— Vaisseaux	béta 2
— Utérus	béta 2
— Glycogénolyse musculaire	béta 2

TABLEAU I : Répartition des récepteurs béta-adrénergiques.

Il existe une affinité des transmetteurs sympathiques pour les récepteurs adrénergiques : l'adénaline se fixe sur les deux types de récepteurs mais la sensibilité des récepteurs béta pour l'adrénaline est plus grande que celle des récepteurs alpha. La noradrénaline a une affinité élec-

Localisation	Type de récepteur	Réponse à la stimulation	Effet
Coeur			
Noeud sinusal	béta	Accélération du rythme cardiaque	chronotrope +
Noeud auriculo-ventriculaire	béta	Augmentation de la vitesse de conduction et raccourcissement de la période réfractaire fonctionnelle	dromotrope +
Oreillettes	béta	Accroissement de la contractilité	inotrope +
Ventricules		Augmentation de l'excitabilité	bathmotrope +
Vaisseaux sanguins			
Vaisseaux des muscles squelettiques	alpha béta	Vaso-constriction (action mineure) Vaso-dilatation	
Vaisseaux de la peau, des muqueuses et du territoire splanchnique.	alpha	Vaso-constriction	

TABLEAU II : Répartition des récepteurs adrénergiques dans le système cardio-vasculaire et effets de leur stimulation.

tive pour les récepteurs alpha. L'isoprénaline a une affinité élective pour les récepteurs béta. La répartition des récepteurs au niveau du système cardiovasculaire et les effets de leur stimulation sont résumés dans le tableau II.

Des études au microscope électronique n'ont pas permis de mettre en évidence une structure histologique de ces récepteurs. Il s'agirait plutôt d'un équipement biochimique localisé au niveau de la membrane cellulaire. En effet, on sait que les sites cellulaires adrénergiques sont riches en molécules d'A.T.P. Les catécholamines agissent à leur niveau comme un catalyseur qui favorise la dégradation de ces molécules. Au niveau des récepteurs alpha, il y aurait transformation d'une molécule d'A.T.P. en molécule d'A.D.P. L'ion phosphate ainsi libéré se fixerait sur la membrane et favoriserait la pénétration dans la cellule d'un ion calcium, entraînant la contraction des fibres musculaires lisses. Au niveau des récepteurs béta, il y aurait transformation d'une molécule d'A.T.P. en une molécule d'A.M.P. qui jouerait le rôle de « deuxième messager » et déclencherait l'activité de la cellule (76). Il semble en fait qu'il n'y ait pas de différence fondamentale entre les deux types de récepteurs; il pourrait n'en exister qu'un seul dévoilant des possibilités alpha ou béta selon les conditions environnantes (KUNOS et SZENTIVANYI).

L'existence des récepteurs adrénergiques a été confirmée par la découverte de substances bloquant spécifiquement les effets alpha et béta des amines sympathomimétiques. Nous avons utilisé dans nos expériences un béta-bloquant (le propranolol) et nous rappelons ci-dessous les propriétés de ce type de substance.

ii. — LES AGENTS BLOQUANT LES RECEPTEURS BETA-ADRENERGIQUES

C'est en 1958 que fut découvert par POWEL et SLATER (56) le premier agent béta-bloquant : le D.C.I. (Dichloro-isoprénaline) qui inhibe les effets vaso-dilatateur et bronchodilatateur de l'isoprénaline.

En 1962, BLACK et STEPHENSON (12) isolent le pronéthalol qui est plus efficace que le D.C.I. en bloquant en plus les effets cardiaques de l'adrénaline; celui-ci a été rapidement abandonné en raison de sa toxicité.

En 1964, BLACK et ses collaborateurs (13) synthétisent une drogue béta-inhibitrice dépourvue d'effet toxique : le Propranolol[1]. Ce dernier empêche les effets cardiaques et périphériques provoqués par l'injection intraveineuse d'adrénaline ou d'isoprénaline.

Actuellement il a été isolé plus de trente agents bloquants, béta-adrénergiques que FITZGERALD classe en 5 groupes : **groupe I** : béta-bloquants exerçant un effet stabilisateur de membrane et possédant une activité sympathomimétique intrinsèque : Dichloro-isoprénaline, Pronethalol, Alprenolol, Oxprénolol, **groupe II** : béta-bloquants exerçant un effet stabilisateur de membrane mais dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque : Propranolol, **groupe III** : béta-bloquants dépourvus d'effet stabilisateur de membrane mais exerçant une activité sympathomimétique intrinsèque : Pindolol, **groupe IV** : béta-bloquants dépourvus d'effet de membrane et d'activité sympathomimétique intrinsèque : Sotalol, **groupe V** : béta-bloquants, exerçant une action sélective sur un type particulier de récepteur béta : Practolol, Butoxamine, Bupronolol.

1 - PHARMACOLOGIE :

L'inhibition béta-adrénergique est la propriété fondamentale de ces drogues mais certaines d'entre-elles peuvent posséder deux autres propriétés : une activité intrinsèque et un effet stabilisateur de membrane.

a) Inhibition béta-adrénergique : elle est de type compétitif; il existe en effet au niveau des récepteurs une compétition entre la concentration de l'inhibiteur et celle des catécholamines. L'intensité du blocage varie d'une substan-

(1) Avlocardyl, Avlon.

ce à l'autre, elle est maximale pour le propranolol. Une drogue peut ne posséder que cette propriété d'inhibition adrénergique : on parle alors d'action béta-inhibitrice spécifique (cas de Practolol). L'inhibition béta-adrénergique peut être sélective. Nous avons vu (Tableau I) qu'il existe deux types de récepteurs béta. Certains produits n'ont aucune sélectivité et agissent au niveau des deux types de récepteur. C'est notamment le cas du propranolol, qui bloque aussi bien les effets béta 1 que les effets béta 2. Par contre certains inhibiteurs récemment isolés paraissent avoir une action plus sélective (cas de la Butoxamine).

b) Activité intrinsèque : en plus de leur propriété bêta-bloquante, certains produits peuvent exercer une action béta-stimulante qui maintient un tonus sympathique. En effet, on peut concevoir « le récepteur comme une serrure et le médiateur comme sa clef, qui non seulement peut s'introduire dans celle-ci (notion d'affinité) mais peut aussi la faire jouer (notion d'activité intrinsèque) » (SAAMELI in 67).

c) Effet stabilisateur de membrane : cette propriété intéresse l'ensemble des cellules du tissu nodal et myocardique, dont la dépolarisation est ralentie par réduction de la perméabilité de la membrane aux ions Na^+, K^+, et Ca^{++}. Il en résulte un ralentissement de la vitesse d'ascension des potentiels d'action et une réduction de leur amplitude avec allongement de la période réfractaire.

2 - BETA-BLOQUANT ET HYPERTENSION ARTERIELLE : CAS PARTICULIER DU PROPRANOLOL :

L'utilisation des agents béta-bloquants dans le traitement de l'hypertension artérielle a été rapportée par PRICHARD (57) puis confirmée par PRICHARD et GILLAM (58) avec le propranolol. Par la suite de nombreux auteurs ont mentionné l'action hypotensive de cette drogue (51 - 70 - 73 - 78). Avant d'analyser les effets du propranolol sur l'hypertension artérielle, nous rappellerons les actions de ce produit sur le système cardio-vasculaire et sur la sécrétion d'hormones hypertensives.

a) Effets cardiaques : le blocage des récepteurs béta-adrénergiques cardiaques par le propranolol prévient ou diminue les effets habituels inotropes et chronotropes positifs qui résultent de l'administration de catécholamines ou de la stimulation des nerfs sympathiques cardiaques; ABLAD (1), NAKANO et KUSAKARI (52) ont démontré que, chez le chien anesthésié, le propranolol diminue la fréquence cardiaque et la force de contraction myocardique. La réduction de ces deux facteurs entraîne une diminution du débit cardiaque. Ce résultat est confirmé par de nombreux auteurs : ULRYCH 1968 (78) et PRICHARD 1970 (62) chez l'homme, GANDER 1966 (36), SHANKS 1966 (71) et ABLAD 1967 (1) chez le chien.

b) Effet vasculaire : en bloquant les récepteurs béta 2 vasculaires qui ont une action vasodilatatrice, le propranolol entraîne une vaso-constriction dans les territoires périphériques, et donc une augmentation des résistances vasculaires totales. Ceci est confirmé expérimentalement chez le chien par SHANKS en 1967 (72).

c) Effet sur la sécrétion de substances hypertensives : ALEXANDRE (5) chez le rat et BUHLER (18) chez l'homme ont constaté une diminution de la sécrétion de rénine sous propranolol. Ce dernier auteur a démontré que l'action anti-hypertensive du propranolol est proportionnelle à l'importance de l'activité rénine plasmatique. De plus, on tend actuellement à admettre l'existence d'une action inhibitrice du propranolol sur la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline par la medullo-surrénale.

Ces différents effets sont observés à la suite d'une injection intra-veineuse de propranolol, alors que la pression sanguine artérielle reste généralement inchangée. Cependant un effet hypotenseur apparaît si on prolonge l'administration de propronolol pendant plusieurs semaines. Ceci peut s'expliquer de la manière suivante : au début du traitement, le blocage béta-adrénergique entraîne une diminution du débit cardiaque et une augmentation des résistances périphériques. Les variations inverses de ces deux paramètres maintiennent à leur niveau initial les valeurs de

la pression sanguine artérielle. Progressivement le retour à la normale des résistances périphériques, sans changement du débit cardiaque, conduit à une diminution des chiffres tensionnels. Il apparaît donc que l'action immédiate du propranolol n'est pas hypotensive mais plutôt, comme il est indiqué précédemment, anti-hypertensive. Le mécanisme d'action de cette drogue reste encore inconnu. Sans apporter de réponse à cette question, nos travaux ont pour but de montrer l'action anti-hypertensive du propranolol sur deux types d'hypertension créée expérimentalement chez le chien.

CHAPITRE II

TRAVAUX EXPERIMENTAUX

I. — HYPERTENSION ARTERIELLE EXPERIMENTALE PAR DEFRENATION CARDIAQUE

La défrénation cardiaque consiste à supprimer les afférences nerveuses en provenance des zones vaso-sensibles aortiques et carotidiennes.

Il existe au niveau de ces deux régions des récepteurs sensibles aux variations de la pression sanguine artérielle. A l'appellation longtemps usitée de baro-récepteurs, on préfère actuellement celle de mécano-récepteurs, puisque leur stimulus adéquat est la distension des parois artérielles. Ainsi, toute augmentation de la pression sanguine artérielle distend la paroi des vaisseaux, ce qui conduit à une activation des mécano-récepteurs.

Les récepteurs aortiques sont situés dans la paroi de la partie transverse de l'arc aortique. Les fibres afférentes constituent les deux nerfs aortiques droit et gauche et cheminent dans la gaine des deux nerfs pneumogastriques; chez le chien ces fibres sont bien individualisées et constituent les nerfs de LUDWIG et de DE CYON. Ces fibres gagnent ensuite les centres cardio-vasculaires.

Les récepteurs carotidiens sont situés au niveau d'un renflement de l'origine de la carotide interne : le sinus carotidien. Les fibres afférentes constituent les deux nerfs sinusaux et cheminent dans les nerfs glosso-pharyngiens; chez le chien elles sont bien individualisées et constituent les deux nerfs de HERING qui rejoignent les centres bulbaires.

La distension permanente des parois vasculaires au niveau des mécano-récepteurs a pour conséquence une acti-

vité tonique des fibres afférentes qui ont un effet excitateur sur le centre cardio-modérateur vagal et un effet inhibiteur sur les centres cardio-accélérateur, vaso-constricteur et adrénalino-sécréteur.

La défrénation cardiaque en supprimant l'action des mécano-récepteurs a donc pour conséquence :

— une augmentation du débit cardiaque par un effet inotrope et chronotrope positif,

— une augmentation des résistances périphériques par suppression de l'inhibition du centre vaso-constricteur,

— une augmentation de la sécrétion des deux glandes surrénales par suppression de l'inhibition du centre adrénalino-sécréteur.

L'augmentation simultanée du débit cardiaque, des résistances périphériques et du taux des catécholamines dans le sang entraîne une augmentation brutale de la pression sanguine artérielle. « Ainsi la section des quatre nerfs frénateurs libère de multiples facteurs presseurs qui convergent tous dans le même sens et qui sont à l'origine de la hausse de pression considérable que l'on observe à la suite de cette intervention » (COLLET 22).

L'étude de la courbe tensionnelle après défrénation montre que l'hypertension expérimentale ainsi créée ne reste pas à un niveau stable. En effet l'évolution de la pression sanguine artérielle se fait en trois phases (22). Au cours de la première, le tracé s'élève immédiatement après les sections nerveuses, puis décrit un plateau qui dure dix minutes environ, pour redescendre ensuite à peu près à son niveau initial à la fin de la première heure. La deuxième phase est caractérisée par une série d'oscillations du tracé, comme s'il y avait équilibre instable entre des facteurs d'hypotension et les mécanismes presseurs. A la fin de cette phase, la pression sanguine est généralement inférieure aux valeurs observées à son début. Au cours de la troisième phase, le tracé tensionnel baisse irrémédiablement, la pression atteint des valeurs nettement inférieures à celles antérieures à la défrénation (22). Au total, si les

sections nerveuses sont effectuées en un seul temps opératoire, les animaux meurent dans les heures qui suivent la défrénation (au plus dans les 48 heures). Des autopsies faites chez ces animaux montrent l'existence très fréquente d'œdèmes pulmonaires. Il semble que leur mort soit due à une défaillance cardiaque, secondaire au brutal déséquilibre circulatoire représenté par l'élévation considérable des résistances périphériques. Si la défrénation est effectuée en deux temps opératoires et si les pneumogastriques sont respectés, les animaux peuvent être conservés très longtemps; on assiste alors à l'installation d'une hypertension définitive. Nous avons pratiqué la défrénation en un seul temps puisque les phénomènes que nous étudions (accès hypertensif) se produisent immédiatement après celle-ci.

1 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL :

Le but de l'expérimentation est d'étudier les effets du propranolol sur l'hypertension artérielle du chien défréné. Ces effets sont objectivés par l'étude analytique des variations de quelques paramètres cardio-vasculaires : la fréquence cardiaque, l'électrocardiogramme, la pression sanguine artérielle au niveau de l'artère fémorale et le débit cardiaque.

Matériel et Méthodes : 14 chiens dont le poids est compris entre 11 et 16 kg sont anesthésiés au Thiopental sodique[1] (12,5 mg/kg I.V.). Chaque animal est placé en décubitus dorsal, réchauffé par des bouillotes d'eau chaude. La défrénation est réalisée par la technique de HEYMANS et BOUCKAERT qui consiste à réaliser l'ablation des deux sinus carotidiens et à sectionner les deux nerfs de DE CYON par vagotomie bilatérale : on pratique une incision des plans cutanés au niveau du sillon latéro-hyoïdien entre l'axe aérien et l'angle du maxillaire inférieur. Le paquet vasculo-nerveux du cou est découvert par clivage des muscles

(1) Nesdonal, Spécia.

peauciers et latéro-hyoïdiens. Le nerf glosso-pharyngien sert de repère puisqu'il croise le sinus carotidien. Après ligature des différentes branches artérielles, on réséque le sinus dans sa totalité. On aborde ensuite les deux nerfs pneumogastriques que l'on sectionne entre deux ligatures.

L'électrocardiogramme est enregistré en dérivation D II. Le tracé obtenu est utilisé pour la détermination de la fréquence cardiaque et l'étude des anomalies électrocardiographiques.

La mesure des différentes pressions est réalisée à l'aide d'une chaîne de mesure de pression (Unité XM 5321/00 MASSIOT-PHILIPS) qui comprend : un transformateur de pression à variation d'impédance (Tête de pression STATHAM P 23 Db), un électromanomètre comportant six gammes de sensibilité, un oscilloscope à deux canaux dont l'un est relié à un amplificateur d'électrocardiographe et l'autre à l'électromanomètre, et un système d'enregistrement sur papier thermosensible présentant huit vitesses de déroulement de 0,5 à 100 mm/seconde.

La pression sanguine artérielle est mesurée après introduction d'un cathéter (artériocath 3 selon GRANDJEAN, Plastimed) dans l'artère fémorale.

La mise en place d'un cathéter (Flexo-pulmocath 3756-13) dans le tronc de l'artère pulmonaire, par ponction d'une veine d'une patte postérieure, permet la mesure des pressions artérielles pulmonaires et l'injection du colorant pour la mesure du débit cardiaque.

Le débit cardiaque est mesuré en utilisant le principe de dilution de STEWART et HAMILTON. Le colorant utilisé est le vert d'indocyanine[2].

Il est injecté dans l'artère pulmonaire par l'intermédiaire du cathéter (1,25 mg pour chaque mesure). On réalise une aspiration continue de sang artériel au niveau de l'artère fémorale par l'intermédiaire d'un autre cathéter relié

(2) Cartiogreen, Hynson, Westcott et Dunning.

à une pompe aspirante (GILSON : PG1). Un système de cellules optiques (Hb Oxymètre PHILIPS) analyse la concentration instantanée du colorant dans le sang artériel. Un enregistreur transcrit sur papier la courbe de variation de la concentration du colorant en fonction du temps. Le débit cardiaque est calculé par la formule :

$$DC = \frac{Q}{\int_0^\infty C(t)\, d\, t}$$

où Q est la quantité totale de colorant indiqué en mg.

L'enregistrement étant proportionnel à la concentration, la mesure de la quantité $\int_0^\infty C(t)\, d\, t$ se borne à la mesure de la surface inscrite par la courbe de dilution, qui traditionnellement se fait par planimétrie. L'utilisation du calculateur H. P. 9810 a simplifié cette partie de l'examen. Celui-ci calcule automatiquement la surface à partir des coordonnées de points régulièrement espacés sur la courbe, le pas ayant été choisi par comparaison avec une courbe de référence (B. DANET).

Mesures : Les différents paramètres sont enregistrés après anesthésie de l'animal, après défrénation cardiaque et après une injection de propranolol (1 mg/kg IV). Ces dernières mesures sont effectuées cinq, soixante et cent-vingt minutes après l'injection de cette drogue.

2 - RESULTATS :

L'expérimentation a été effectuée chez 14 chiens, mais la totalité des paramètres n'a pu être mesurée chez tous les animaux. Les valeurs moyennes ont donc été calculées sur un nombre de chiens qui varie de 10 à 14 suivant le type de mesure réalisé. Nous envisageons successivement les effets de la défrénation cardiaque et de l'injection de propranolol sur les différents paramètres cardio-vasculaires.

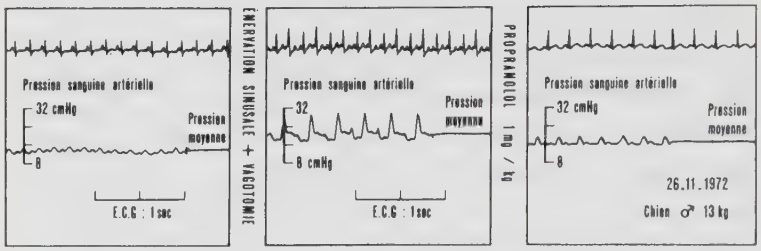

Figure 1 : Effets de l'énervation sinusale associée à la double vagotomie cervicale (défrénation) **et de l'injection intra-veineuse de propranolol sur l'électrocardiogramme, la fréquence cardiaque et la pression sanguine artérielle fémorale chez le chien.**

A gauche : enregistrements de l'électrocardiogramme et de la courbe des pressions avant la défrénation.

Au centre : la défrénation cardiaque entraîne une sous dénivellation de S-T, une augmentation de la fréquence cardiaque, et une élévation des valeurs de la pression sanguine artérielle.

A droite : l'injection de propranolol (1 mg/kg) corrige les anomalies de l'électrocardiogramme, réduit la fréquence cardiaque, et abaisse les valeurs de la pression sanguine artérielle.

La défrénation a élevé la moyenne (N = 13 chiens) des fréquences cardiaques de 162 à 200. Cette variation est statistiquement significative ($0{,}01 > p > 0{,}001$). Elle a élevé la moyenne (N = 14) des pressions sanguines artérielles moyennes de 125 à 209 mm Hg. Cette variation est très significative ($p < 0{,}001$). La moyenne des pressions systoliques et diastoliques est passée respectivement de 170 à 270 mm Hg et de 107 à 180 mm Hg. Le débit cardiaque subit dans le même temps des variations irrégulières. Il est augmenté chez 8 animaux, diminué chez les 6 autres. Ces variations ne sont pas significatives. La défrénation cardiaque entraîne donc une tachycardie, une hypertension artérielle et des variations irrégulières du débit cardiaque (figures 2 - 3 - 4).

L'injection de propranolol fait passer la moyenne (N = 13) des fréquences cardiaques de 200 à 148. Cette variation est très significative ($p < 0{,}001$). La moyenne (N = 14) des pressions sanguines artérielles moyennes passe de 209 à 143 mm Hg. Cette variation est très significative ($p < 0{,}001$). La moyenne des pressions systolique et diastolique passe respectivement de 279 à 173 mm Hg et de 180

à 131 mm Hg. La moyenne (N = 11) des débits cardiaques est abaissée de 1,8 à 1 l/mn ce qui correspond à une diminution de 44,4 % statistiquement très significative ($p < 0,001$). L'injection de propranolol, cinq minutes après la défrénation, entraîne donc une bradycardie, une hypotension artérielle et une chute du débit cardiaque. La diminution des trois paramètres précédents reste significative trente, soixante et cent-vingt minutes après l'injection de propranolol (Tableau III, IV et V).

Figure 2 : Effets de la défrénation cardiaque et de l'injection intra-veineuse de propranolol sur la moyenne des valeurs de la fréquence cardiaque chez le Chien.

La défrénation entraîne une augmentation significative de la fréquence cardiaque ($0,01 > p > 0,001$). L'injection de propranolol (1 mg/kg) réduit celle-ci de façon significative ($p < 0,001$). Cette diminution persiste, mais à un degré moindre au delà de la deuxième heure.

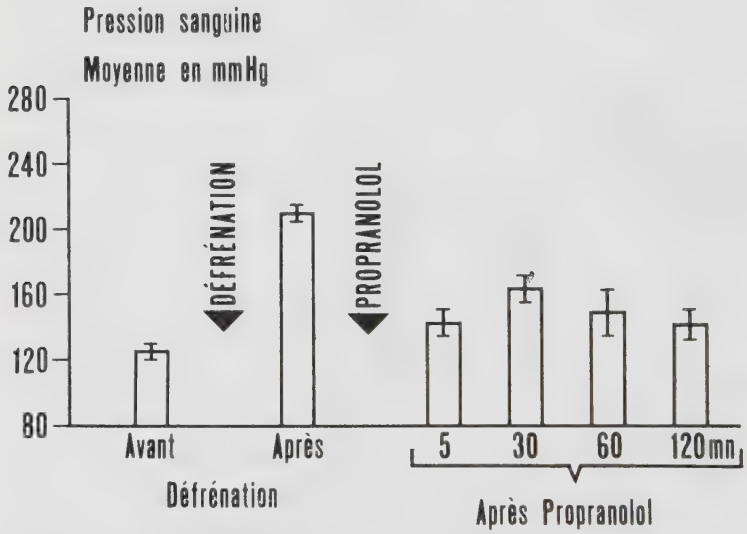

Figure 3 : Effets de la défrénation cardiaque et de l'injection intraveineuse de propranolol sur la moyenne des valeurs de la pression sanguine artérielle moyenne chez le Chien.

La défrénation entraîne une augmentation significative de la pression sanguine artérielle moyenne ($p < 0{,}001$). L'injection de propranolol (1 mg/kg) réduit celle-ci de façon significative ($p < 0{,}001$). Cette diminution se prolonge pendant plus de deux heures.

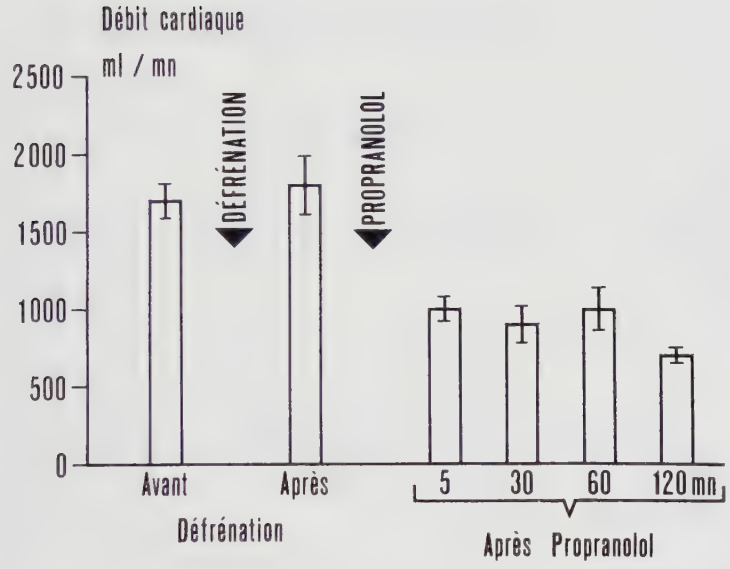

Figure 4 : Effets de la défrénation cardiaque et de l'injection intraveineuse de propranolol sur la moyenne des débits cardiaques chez le Chien.

La défrénation n'entraîne pas de modification significative du débit cardiaque. Par contre l'injection de propranol (1 mg/kg) réduit celui-ci de façon significative ($p < 0{,}001$). Cette diminution se prolonge pendant plus de deux heures.

Chiens	Avant défrénation	Après défrénation	Après injection de PROPRANOLOL			
			5 minutes	30 minutes	60 minutes	120 minutes
1	144	222	120			
2	135	175	156	120	129	
3	176	196	130	142	144	134
4	130	228	140	136	136	136
5	150	202	156	132	156	147
6	116	204	172	168	174	170
7	180	146	115		108	126
8	186	165	132	132	148	155
9	222	248	182	174	175	175
10	140	244	170	170	184	182
11	130	186	140	132		154
12	195	188	132		136	152
13	192	214	159	150	156	170
14	152	208	150	133	138	164

TABLEAU III : Effets, chez le chien, de la défrénation et de l'injection de propranolol sur les valeurs de la fréquence cardiaque (valeurs rapportées à la minute).

Chiens	Avant défrénation	Après défrénation	Après injection de PROPRANOLOL			
			5 minutes	30 minutes	60 minutes	120 minutes
1	1,65	2,66	1,31			
2	1,56	1,68		1,70	1,44	
3	1,62	2,74	1,28	0,88	0,94	0,88
4	2,10	1,92	0,92	1,46	1,34	0,85
5	2,76	2,79	1,39		1,92	
6	2,00	2,78		0,92		0,67
7	1,94	0,98	0,62		0,64	0,66
8	1,43	0,83	0,67	0,52	0,63	0,52
9	1,21	0,91	1,03	0,76	0,88	0,66
10	1,24	0,97		0,63	0,49	0,37
11	1,37	1,75	0,90	0,62		0,78
12	2,03	1,75	0,90		0,73	0,72
13	1,57	1,75	1,03	0,79		0,96
14	1,62	1,60	1,28	0,80	0,83	0,96

TABLEAU V : Effets, chez le chien, de la défrénation et l'injection de propranolol sur les valeurs du débit cardiaque exprimées en litre par minute.

Chiens	Avant défrénation	Après défrénation	Après injection de PROPRANOLOL			
			5 minutes	30 minutes	60 minutes	120 minutes
P.S.	120	230	120			
1 P.M.	90	184	100			
P.D.	70	130	75			
P.S.	160	266	184	176	168	65
2 P.M.	120	210	168	150	140	
P.D.	100	200	160	128	120	45
P.S.	132	300	176	192	176	160
3 P.M.	112	208	152	160	152	144
P.D.	100	168	144	152	135	128
P.S.	160	380	120	224	256	208
4 P.M.	128	248	105	184	224	184
P.D.	104	225	90	128	200	170
P.S.	232	296	240	232	216	224
5 P.M.	150	232	200	192	184	184
P.D.	136	192	175	176	160	164
P.S.	160	248	200	208	240	160
6 P.M.	125	204	176	192	180	130
P.D.	112	152	164	160	160	124
P.S.	200	240	104		56	112
7 P.M.	144	192	88		40	80
P.D.	128	168	64		24	64

8	P.S.	160	240	184	200	190	184
	P.M.	110	180	150	160	160	150
	P.D.	104	168	136	150	144	136
9	P.S.	168	300	160	200	200	140
	P.M.	112	210	136	168	160	96
	P.D.	88	196	120	156	144	88
10	P.S.	160	300	160	216	208	176
	P.M.	138	210	152	184	176	150
	P.D.	80	176	144	170	160	128
11	P.S.	170	250	185	152		176
	P.M.	130	220	140	120		150
	P.D.	112	175	125	112		136
12	P.S.	160	256	176		164	158
	P.M.	128	200	135		140	130
	P.D.	115	160	120		128	110
13	P.S.	196	290	160	160	136	168
	P.M.	140	232	128	128	120	150
	P.D.	125	192	115	116	110	128
14	P.S.	160	270	200	184	120	168
	P.M.	125	200	170	160	100	140
	P.D.	96	170	152	144	80	120

TABLEAU IV : Effets, chez le chien, de la défrénation et de l'injection de propranolol sur les valeurs, en mm Hg, de la pression sanguine artérielle systolique (P.S.), moyenne (P.M.) et diastolique (P.D.).

II. — HYPERTENSION ARTERIELLE EXPERIMENTALE AU CYANURE DE POTASSIUM

Dans ce type d'hypertension artérielle le stimulus est chimique, il met en jeu les chemo-récepteurs vasculaires. Ces récepteurs sont sensibles aux variations de la composition physico-chimique du sang artériel. Ils sont situés dans les glomus aortiques et carotidiens, petites formations sphériques relieés à l'aorte et aux carotides externes par une artère propre : l'artère glomique. Au niveau de l'aorte, ils sont situés entre la concavité de l'arc aortique et la convexité du tronc pulmonaire. Les fibres nerveuses afférentes cheminent dans les nerfs pneumogastriques. Au niveau des carotides, ils se trouvent entre les deux branches de bifurcation de la carotide primitive. Les fibres afférentes cheminent dans les deux nerfs glosso-pharygiens. Les fibres chemo-sensibles se rendent aux centres cardio-respiratoires bulbaires, comme les fibres baro-sensibles.

La mise en jeu des chémorécepteurs peut être faite par différents stimuli : parmi les principaux ont peut citer :

— La diminution de la pression partielle d'oxygène du sang artériel (hypoxie vraie). La diminution de la pression sanguine artérielle au niveau des glomi s'accompagne d'une diminution de l'apport d'oxygène (hypoxie relative), l'hypotension artérielle peut donc être considérée comme un facteur de stimulation des chémo-récepteurs.

— La diminution du pH; il semble que la stimulation des chémo-récepteurs par le gaz carbonique soit la conséquence d'une modification du sang artériel dans le sens d'une acidose plutôt que celle d'un effet direct du CO 2 (24).

— L'augmentation de la température du sang artériel.

— Certaines substances chimiques comme la nicotine, la lobeline, les sulfures et le cyanure. La stimulation des chémo-récepteurs par le cyanure peut être assimilée en partie à l'anoxie puisque cette substance interfère avec l'utilisation tissulaire d'oxygène par un effet sur la cytochrome-oxydase (24).

L'action du cyanure sur l'appareil cardio-respiratoire a été étudiée par de nombreux auteurs. En effet son mode d'action n'est pas univoque et paraît discuté. Il a paru nécessaire de rappeler les principaux travaux traitant de cette question.

PAGANO en 1900 (53), constate que l'injection d'une solution d'acide prussique dans une carotide commune entraîne une bradycardie et une stimulation de la ventilation auxquelles il attribue une origine réflexe carotidienne.

HEYMANS en 1933 (40) étudie l'action du cyanure sur l'appareil cardio-respiratoire et constate une bradycardie, une hypertension artérielle et une hyperventilation. Il attribue expérimentalement une origine réflexe à la bradycardie et à l'hyperventilation, une double origine réflexe et centrale, à l'hypertension artérielle.

PAULET en 1958 (55), etudiant le mécanisme de la perte de l'action hypertensive de l'adrénaline au cours d'une injection intraveineuse lente de cyanure de sodium (0,05 mg de CN par kg et par minute) observe une vasoconstriction intense dans certains territoires vasculaires (pattes postériures, territoires splanchnique et rénal), une vasodilatation dans d'autres (pulmonaire et cérébral) et l'absence de retentissement de ces phénomènes sur la pression sanguine artérielle générale. Il attribue la vaso-constriction à un triple mécanisme : humoral par libération d'hormones surrénaliennes, réflexe à partir des chémo-récepteurs (aortiques et carotidiens) et central. La vaso-dilatation est due à une action directe et locale du cyanure sur les fibres musculaires lisses vasculaires.

AVIADO en 1964 (66), étudie le mécanisme de la bradycardie survenant au cours de l'anoxie cyanhydrique. La di-

minution de la fréquence cardiaque s'accompagne d'une diminution de la force de contraction du myocarde. Ces deux réponses disparaissent après section des fibres nerveuses en provenance des baro-récepteurs. Pour cet auteur, les effets cardiaques seraient dus à une stimulation des baro-récepteurs et non à celle des chémo-récepteurs.

COMROE en 1964 (23) étudie chez le chien les réponses respiratoires et cardiovasculaires à la stimulation séparée des récepteurs aortiques et carotidiens par le cyanure de sodium. Chez l'animal en respiration spontanée la stimulation des récepteurs aortiques est suivie d'une hyperpnée, d'une hypertension artérielle et d'une tachycardie. La stimulation des récepteurs carotidiens entraîne une hyperpnée, une hypotension artérielle et une bradycardie. Les mêmes stimulations chez l'animal ventilé artificiellement entraînent les mêmes réponses à l'exception de la tachycardie (d'origine aortique) qui survient moins fréquemment.

GILET en 1966 (37) précise les conditions d'action du cyanure de sodium sur les chémo-récepteurs. Ainsi l'augmentation de la pression partielle de gaz carbonique du sang perfusant les chémo-récepteurs favorise la réponse bradycardique, alors que l'augmentation de la pression partielle d'oxygène diminue cette réponse. Il est montré ainsi que les conditions ventilatoires influencent les réponses à la stimulation des chémo-récepteurs (27 - 34 - 38 - 45 - 46 48).

KRASNEY en 1970 et 1971 (45 - 46) étudie les effets du cyanure de sodium sur le système cardio-vasculaire du chien anesthésié (1970) et éveillé (1971). Pour chaque animal les injections intraveineuses de cyanure sont effectuées avant et après section des quatre nerfs frénateurs cardiaques. Les paramètres cardio-vasculaires étudiés sont : la fréquence, le débit cardiaque, les résistances périphériques et la pression sanguine artérielle moyenne.

— Chez tous les animaux la fréquence cardiaque est augmentée. Les pourcentages moyens sont respectivement pour l'animal anesthésié + 69,5 % et + 30,7 % avant et après défrénation, pour l'animal éveillé + 58,7 % et

+ 22,7 % : ainsi, les modifications de la fréquence cardiaque sont comparables chez l'animal anesthésié et éveillé.

— Dans tous les cas, le cyanure entraîne une augmentation du débit cardiaque. Chez l'animal anesthésié celui-ci augmente en moyenne de 51,5 % avant défrénation et de 37 % après. Chez l'animal éveillé les augmentations du débit cardiaque sont respectivement de 33,7 % et de 53,9 %. Ainsi, chez l'animal éveillé, l'augmentation du débit cardiaque est plus importante après défrénation. Avant défrénation, l'injection de cyanure ne modifie pas les résistances périphériques tant chez l'animal anesthésié que chez l'animal éveillé. Au contraire après défrénation les résistances périphériques diminuent respectivement de 44,8 % et de 26 %. On constate donc qu'après défrénation le cyanure entraîne une chute des résistances périphériques beaucoup plus importante chez l'animal anesthésié qu'éveillé.

— Chez l'animal anesthésié l'injection de cyanure entraîne une augmentation de la pression sanguine artérielle avant défrénation (+ 66,6 %) alors qu'elle entraîne une chute de la pression sanguine après. Chez l'animal éveillé l'injection de cyanure entraîne une augmentation de la pression sanguine avant et après défrénation (+ 14 % et + 27 %).

— Les travaux de KRASNEY ont mis en évidence que les récepteurs périphériques (aortiques et carotidiens) participent aux réactions cardio-vasculaires secondaires à l'injection intra-veineuse de cyanure, mais qu'ils ne sont pas les seuls puisque en leur absence (défrénation) les mêmes réactions (tacycardie, hypertension...) se produisent. Ceci conduit à supposer l'existence d'autres mécanismes dans ces réponses, en particulier une origine centrale de l'action du cyanure sur le système cardio-vasculaire. L'anesthésie générale déprime ce mécanisme puisque chez l'animal anesthésié l'injection de cyanure n'entraîne plus d'hypertension mais au contraite une hypotension. Ceci peut s'expliquer par le fait que lorsque l'animal est anesthésié et défréné, seul l'effet vaso-dilatateur direct subsiste.

L'analogie des réponses cardio-vasculaires à l'hypoxie et à l'injection de cyanure est montrée par de nombreux auteurs (26 - 29 - 30 - 42 - 43 - 44). DALY et SCOTT (26) puis KONTOS (42) ont précisé les effets cardio-respiratoires de l'hypoxie. Chez l'animal respirant spontanément l'hypoxie entraîne une tachycardie, une augmentation du débit cardiaque, une diminution des résistances périphériques et une augmentation de la pression sanguine artérielle. Alors que chez l'animal en respiration artificielle elle provoque une bradycardie, peu de modifications du débit cardiaque et des résistances vasculaires au niveau des membres inférieurs, une augmentation des résistances périphériques totales et une augmentation de la pression sanguine artérielle. Ces différences sont expliquées par l'absence, chez l'animal en ventilation artifitielle, de l'hyperventilation observée chez l'animal en ventilation spontanée. Cette hyperventilation est due à la stimulation des chémo-récepteurs par l'hypoxie. Elle provoque en particulier une tachycardie par un mécanisme qui est encore discuté. Celle-ci n'est pas retrouvée chez l'animal ventilé artificiellement.

Au total l'ensemble de ces travaux montre :

1 - que le mécanisme de l'hypertension expérimentale au cyanure est complexe et qu'en réalité les réponses cardio-vasculaires proviennent :

- d'une action directe sur les vaisseaux,
- d'une stimulation des chémo-récepteurs,
- d'un effet direct sur le coeur,
- d'une augmentation des sécrétions des cathécholamines,
- d'un effet central.

2 - que le mode d'action du cyanure est identique à celui de l'hypoxie.

Comme pour l'hypertension expérimentale par défrénation cardiaque nous avons étudié l'effet du propranolol sur l'hypertension artérielle par le cyanure de potassium.

1 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL :

— **Matériel et méthodes :** Dix chiens sont anesthésiés au chloralose (10 cg/kg IV). Après trachéotomie et curarisation par injection intraveineuse de gallamine[1] (2 mg/kg) les animaux sont ventilés artificiellement à l'aide d'une pompe PALMER. La pression sanguine artérielle est mesurée à l'aide d'un cathéter artériel (artério-cath 3 selon GRANDJEAN) introduit dans l'artère fémorale par ponction percutanée. Le cathéter est relié au système de mesure des pressions utilisé dans le protocole expérimental précédent. Le tracé des variation de la pression sanguine artérielle est enregistré sur papier thermosensible.

L'électrocardiogramme est enregistré en dérivation D II. Le tracé obtenu permet le calcul de la fréquence cardiaque et l'étude des anomalies électrocardiographiques. Les pressions partielles d'oxygène, de gaz carbonique et le pH artériel sont contrôlés régulièrement (toutes les 30 minutes) pendant la durée de l'expérimentation. Les échantillons de sang (2 ml environ) sont prélevés au niveau du cathéter artériel. L'amplitude de la ventilation est choisie de telle manière que les pressions partielles d'oxygène et de gaz carbonique ainsi que le pH soient les plus proches des valeurs normales.

Les injections de cyanure et de propranolol se font par l'intermédiaire d'un cathéter placé au niveau d'une veine d'une patte antérieure.

— **Mesures :** Les variations des pressions sanguines artérielles et l'électrocardiogramme sont enregistrées :

1°) au cours d'une injection intra-veineuse de cyanure de Potassium (0,5 mg/kg de poids),

2°) au cours d'une injection intra-veineuse de propranolol (0,5 mg/kg de poids),

(1) Flaxédil, Spécia.

3°) au cours d'injections intra-veineuses de cyanure de Potassium aux mêmes doses, réalisées 10, 60 et 120 minutes après l'injection de propranolol.

2 - RESULTATS :

1°) Chez le chien anesthésié et ventilé artificiellement, l'injection de cyanure de potassium entraîne une bradycardie et une hypertension artérielle (Figure 5, Tableau X).

La bradycardie est observée chez neuf chiens, elle survient 10 à 30 secondes après l'injection de cyanure, elle est en général marquée mais fugace; elle fait place le plus souvent à une tachycardie. L'hypertension artérielle est constatée chez les dix animaux. Elle est particulièrement marquée pour les pressions systoliques et moyennes dont la moyenne des valeurs passe respectivement de 202 à 298 mm Hg et de 148 à 202 mm Hg. La moyenne des pressions diastoliques passe de 127 à 175 mm Hg. Toutes ces variations sont très sigificatives ($p < 0,001$).

2°) L'injection de propranolol n'est suivie d'aucune modification notable de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine artérielle (figure 5).

3°) Le propranolol modifie les effets de l'injection de cyanure de potassium sur la fréquence cardiaque et sur la pression sanguine artérielle (Tableaux VI, VII et VIII). Chez cinq animaux la bradycardie est renforcée, elle n'est pas modifiée chez les autres chiens.

Après le propranolol le cyanure de potassium a perdu une grande partie de son action hypertensive (Figure 5). Dix minutes après propranolol, l'injection de cyanure de potassium fait passer les moyennes des pressions de 176 à 203 mm Hg pour la pression systolique, de 126 à 129 mm Hg pour la pression diastolique et de 144 à 154 mm Hg pour la pression moyenne (Tableau IX). Ces variations ne sont plus statistiquement significatives. Une heure après propranolol, l'action anti-hypertensive de cette drogue est moins importante. Deux heures après l'administration de propranolol, le cyanure de potassium entraîne une hyper-

tension artérielle dont les valeurs sont très voisines de celles observées avant l'injection de propranol (Tableau IX et Figure 6).

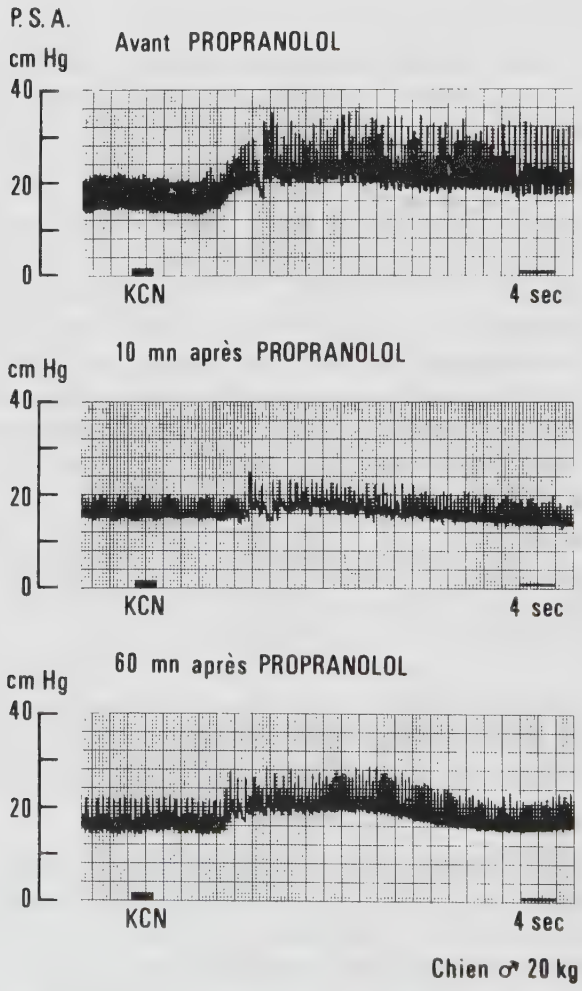

Figure 5 : Effets de l'injection de propranolol sur l'hypertension artérielle provoquée par injection intra-veineuse de cyanure de potassium chez le Chien.

L'injection de cyanure de potassium (0,5 mg/kg) provoque une augmentation importante de la pression sanguine artérielle (P.S.A.). Après injection de propranolol (0,5 mg/kg), les effets hypertenseurs du cyanure de potassium diminuent d'importance. L'action du propranolol se prolonge pendant plus d'une heure.

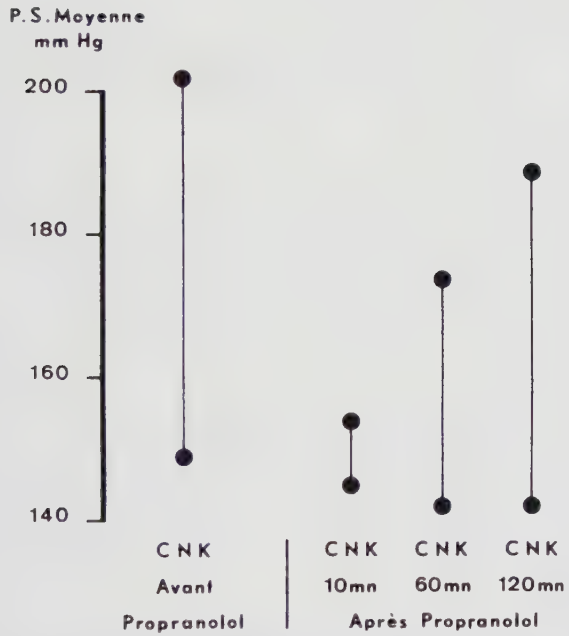

Figure 6 : Effets du propranolol sur la réaction hypertensive au cyanure de potassium chez le Chien.

Avant propranolol l'injection de cyanure de potassium (0,5 mg/kg) entraîne une augmentation très significative ($p < 0,001$) de la pression sanguine artérielle moyenne. Après injection de propranolol le cyanure a perdu une grande partie de son action hypertensive. Les valeurs indiquées sont les moyennes des mesures réalisées chez dix chiens.

Chiens	1° KCN		PROPRANOLOL		2° KCN		3° KCN		4° KCN	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1	115	90	135	135	135	70				
2	138	132	130	130	130	72	130	135	150	130
3	120	100	110	80	80	65	96	70	110	140
4	228	120	185	200	165	100	145	120	150	95
5	195	185	150	150	155	125	160	120	175	
6	155	85	165	165	138	175	108	162		
7	220	204	180	180	171	96	192	130	168	120
8	140	100	156	160	120	96	110	144	114	168
9	160	100	165	160	160	110	105	102	117	114
10	228	168	230	222	210	180	204	145	250	200

TABLEAU VI : Résultats des mesures de la fréquence cardiaque (rapportées à la minute) effectuées chez dix chiens avant et après injection de propranolol lors de l'injection intra-veineuse de cyanure de potassium. Les 1°, 2°, 3° et 4° injections de cyanure de potassium sont respectivement effectuées avant, 10, 60 et 120 minutes après l'administration de propranolol.

Chiens	1° KCN		PROPRANOLOL		2° KCN		3° KCN		4° KCN	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1	144	192	140 120	130 120	140 128	190 155				
2	144	185	144	144	150	150	145	150	160	210
3	144	230	136	135	145	168	145	168	150	185
4	135	192	120	85	120	150	120	190	120	200
5	155	255	152	145	152	50	140	150	130	160
6	144	172	140	140	144	160	152	185	150	215
7	150	208	144	144	144	160	156	200	136	184
8	152	185	145	145	145	152	140	168	144	156
9	150	185	150	150	140	184	132	176	130	176
10	168	220	160	152	165	180	164	200	160	216

TABLEAU VII : Résultats des mesures des pressions sanguines artérielles moyennes (en mm Hg) effectuées chez dix chiens avant et après injection de propranolol lors de l'injection intra-veineuse de cyanure de potassium. Les 1°, 2°, 3° , 4° injertions de cyanure de potassium sont respectivement effectuées avant, 10, 60 et 120 minutes après l'administration de propranolol.

Chiens		1° KCN		PROPRANOLOL		2° KCN		3° KCN		4° KCN	
		Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
1	P.S	200	321	185	175	192	280				
	P.D.	115	144	115	110	110	170				
2	P.S.	184	265	180	180	192	200	185	208	200	290
	P.D.	120	150	128	128	130	128	130	135	135	180
3	P.S.	200	310	168	168	180	205	175	200	175	240
	P.D.	120	190	120	112	120	150	120	150	130	155
4	P.S.	168	260	155	112	150	216	150	255	145	270
	P.D.	112	168	96	70	105	110	105	175	105	175
5	P.S.	290	368	210	190	176	65	160	176	152	184
	P.D.	145	230	130	125	140	44	130	136	120	144

6	P.S.	176	256	168	168	176	240	190	256	192	290
	P.D.	125	150	125	125	120	136	128	152	120	168
7	P.S.	200	296	175	175	176	200	208	240	165	240
	P.D.	128	185	130	130	128	152	136	176	120	168
8	P.S.	200	265	165	168	176	200	184	232	192	210
	P.D.	128	160	120	120	120	136	128	144	136	130
9	P.S.	200	270	200	200	180	250	176	240	170	240
	P.D.	120	152	120	120	130	160	116	160	112	152
10	P.S.	208	328	200	180	200	232	200	295	192	328
	P.D.	145	185	145	160	152	168	144	160	136	192

TABLEAU VIII : Résultats des mesures des pressions sanguines artérielles systoliques (P.S.) et diastoliques (P.D.), exprimées en mm Hg, effectuées chez dix chiens avant et après injection de propranolol lors de l'injection intra-veineuse de cyanure de potassium. Les 1e, 2e, 3e et 4e injections de cyanure de potassium sont respectivement effectuées avant, 10, 60 et 120 minutes après l'administration de propranolol.

	Augmentation de la pression systolique (mm Hg)	Augmentation de la pression diastolique (mm Hg)	Augmentation de la pression moyenne (mm Hg)
CNK Avant Propranolol	96 ± 7	48 ± 7	54 ± 7
CNK 10 minutes après Propranolol	27 ± 17	3 ± 12	10 ± 13
CNK 60 minutes après Propranolol	53 ± 11	28 ± 7	32 ± 6
CNK 120 minutes après Propranolol	78 ± 13	38 ± 7	47 ± 7

TABLEAU IX : Augmentations moyennes des pressions sanguines artérielles systolique, diastolique et moyenne provoquées par l'injection de cyanure de potassium avant et après l'administration de propranolol.

	Avant CNK	Après CNK	Variation
Pression sanguine systolique (mm Hg)	202 ± 11	298 ± 11	+ 96 ± 7
Pression sanguine diastolique (mm Hg)	127 ± 3	175 ± 8	+ 48 ± 7
Pression sanguine moyenne (mm Hg)	148 ± 3	202 ± 8	+ 54 ± 7

TABLEAU X : Effet de l'injection de cyanure de potassium sur les valeurs de la pression sanguine artérielle. Ces valeurs représentent les moyennes de mesures réalisées chez les dix animaux.

DISCUSSION ET CONCLUSION

L'action anti-hypertensive du propranolol a été constatée sur deux types d'hypertension expérimentale. Chacune relève d'un mécanisme particulier, bien connu dans le cas de la défrénation cardiaque, plus complexe dans l'hypertension créée par le cyanure de potassium. Dans le premier protocole expérimental (défrénation cardiaque) la section des quatre nerfs frénateurs entraîne une hypertension définitive bien que sujette à des variations sans renforcement au cours de l'expérimentation. L'action du propranolol ne peut donc s'exercer qu'au niveau des organes ou systèmes effecteurs responsables de l'hypertension artérielle. Au contraire dans le deuxième protocole (cyanure de potassium) l'hypertension artérielle est labile, elle est créée à plusieurs reprises avant et après l'injection de propranolol. L'action du béta-bloquant peut donc comme dans le cas précédent s'exercer sur les organes ou systèmes effecteurs, mais aussi au niveau des récepteurs à l'origine de la réaction hypertensive (chémo-récepteurs).

L'action cardiaque béta-inhibitrice du propranolol peut en partie expliquer son action anti-hypertensive. En effet, dans les deux types d'hypertension expérimentale étudiés l'élévation conjointe de la fréquence et du débit cardiaque participe à l'élévation tensionnelle. Mais le facteur cardiaque n'est pas le seul à participer aux deux réactions hypertensives. C'est ainsi que chez 6 des 14 chiens du premier protocole expérimental la défrénation cardiaque a entraîné une hypertension artérielle sans élévation notable du débit cardiaque, le propranolol dans ces cas là possédait toujours

une action anti-hypertensive. On peut alors se demander si l'action du propranolol, en plus de son origine cardiaque, ne trouve pas une partie de son mécanisme dans une action périphérique ou centrale. Divers faits expérimentaux renforcent cette hypothèse. En effet, BAISSET et MONTASTRUC (6) ont montré que le propranolol exagère l'effet vasodilatateur de l'acéthylcholine sur un territoire perfusé. ABLAD et ses collaborateurs (2) ont constaté que la réponse vaso-constrictrice provoquée par stimulation nerveuse ortho-sympathique était diminuée sous propranolol. ELIASH et WEINSTOCK (32) ont démontré expérimentalement que cette substance bloque l'activité des neurones adrénergiques. ALEXANDRE (5) chez le rat et BUHLER (18) chez l'homme ont constaté une diminution de la sécrétion de rénine sous propranolol. D'autre part une action centrale du produit ne peut être rejetée : c'est ainsi que FROHLICH et PAGE (35) ont observé chez leurs malades, traités par ce béta-bloquant, une modification du comportement dans le sens d'un « effet tranquillisant ». Ceci serait confirmé par les travaux de STICKNEY (75) qui a montré chez l'animial une action hypotensive du propranolol d'origine centrale. Enfin, l'action du béta-bloquant au niveau des récepteurs périphériques ou centraux n'est pas exclue. En effet, diminuant la consommation d'oxygène des tissus, il pourrait modifier la sensibilité et donc la réponse des chémo-récepteurs au cyanure de potassium.

Au total deux questions fondamentales restent posées : d'une part quelle est l'importance du mécanisme extra-cardiaque du propranolol dans son action anti-hypertensive. d'autre part quelle est l'action de cette drogue au niveau des récepteurs à l'origine des réactions hypertensives ? L'utilisation d'autres béta-bloquants tel que le practolol, exerçant une action sélective sur les récepteurs béta 1, pourrait apporter de précieux renseignements sur le mode d'action cardiaque. Enfin on pourrait concevoir un protocole expérimental permettant d'étudier l'action des béta-bloquants uniquement au niveau des chémo-récepteurs, en éliminant ainsi l'action sur les organes effecteurs.

En résumé :

1 - Le propranolol en injection intra-veineuse diminue considérablement deux types de réactions hypertensives provoquées chez le chien par défrénation cardiaque aiguë et par injection intra-veineuse de cyanure de potassium.

2 - L'action béta-inhibitrice cardiaque ne semble pas expliquer la totalité de l'action anti-hypertensive.

Vu le Président du Jury :

P. MONTASTRUC

Vu et permis d'imprimer

Toulouse, le 27 Mai 1974

Le Président

de l'Université Paul-Sabatier

LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1. ABLAD (B.), BROGARD (M.). — Pharmacological properties of H 56/28 a beta-adrenergic receptor antagonist. Acta Pharmacol., 1967, **2**, 9-40.

2. ABLAD (B.), EK (L.), JOHANSSON (B.), WALDECK (B.J.). — Inhibitory effect of propranolol on the vasoconstrictor response to sympathetic nerve stimulation. J. Pharmacol., 1970, **22**, 627-628.

3. ADVENIER (C.). — Actions pulmonaires des inhibiteurs béta-adrénergiques. J. Ther., 1970, **1**, 135-136.

4. AHLQUIST (R.P.). — Study of the adrenotropic receptors. Amer. J. Physiol., 1948, **153**, 586-599.

5. ALEXANDRE (J.M.), MENARD (J.). — Bases pharmacologiques de l'utilisation clinique des antihypertenseurs. Coeur et Méd. int., 1972, **11**, 69-74.

6. BAISSET (A.), GARRIGUES (M.), MONTASTRUC (P.). — Influences du propranolol et de la phentolamine sur la vasolilatation par l'acétylcholine d'un territoire perfusé. Thérapie, 1971, **26**, 191-195.

7. BAISSET (A.), BESOMBES (J.P.), MONTASTRUC (P.), VANCHE (J.). — Effet inhibiteur des récepteurs béta-adrénergiques (le propranolol) sur l'hypertension artérielle par défrénation chez le chien. C.R. Acad. Sc., 1973, **276**, 1771-1774.

8. BAISSET (A.), MONTASTRUC (P.). — Inhibition de réactions réflexes pressives par le propranolol. C.R. Soc. Biol., 1973, **167**, 1294-1298.

9. BAISSET (A.), MONTASTRUC (P.). — Réduction par le propranolol des hypertensions réflexes provoquées par stimulation d'afférences nerveuses. J. Physiol. (Paris), 1973, **67**, 175 A.

10. BAISSET (A.), MONTASTRUC (P.), BESOMBES (J.P.), VANCHE (J.). — Action anti-hypertensive du propranolol (Hypertension par défrénation, hypertension réflexe par stimulation d'afférences cutanées et viscérales). J. Pharmacol. (Paris), 1973, **4**, 413-418.

11. BENSAID (J.). — Effets hémodynamiques du propranolol par voie intra-veineuse. Arch. Mal. Coeur, 1968, **61**, 1386-1400.

12. BLACK (J.W.), STEPHENSON (J.S.). — Pharmacology of a new adrenergic beta-receptor blocking compound (nethalide). Lancet, 1962, **2**, 311-314.

13. BLACK (J.W.), CROWTHER (A.F.), SHANKS (R.G.), SMITH (L.H.), DORNHORST (A.C.). — A new adrenergic beta-receptor antagonist. Lancet, 1964, **1**, 1080-1081.

14. BOISSIER (J.R.), GIUDICELLI (J.F.). — Justification pharmacologique de l'utilisation des inhibiteurs béta-adrénergiques dans l'angor. Thérapie, 1970, **25**, 363-392.

15. BRICK (I.), HUTCHINSON (K.J.), RODDIE (I.C.). — The vasodilator properties of noradrnaline in the human forearm. Brit. J. Pharmacol., 1967, **30**, 561-567.

16. BRICK (I.), HUTCHINSON (K.J.), RODDIE (I.C.). — Beta-adrenergic blocking properties of D. and D.L. propranolol in man. Irish. J. Med. Sci., 1970, **3**, 123-130.

17. BROCHIER (M.), RAYNAUD (P.). — Les béta-bloquants. Ann. Cardiol. Angeiol., 1970, **19**, 361-365.

18. BUHLER (F.R.), LARACH (J.H.), BAER (L.), VAUGHAN (E.D.), BRUNNER (H.R.). — Propranolol inhibition of renin secretion. N. Engl. J. Med., 1972, **287**, 1209-1214.

19. BURKS (T.F.), COOPER (T.). — Enhancement of peripheral alpha-receptor stimulation by blockade of « silent » beta-receptor. Circulat. Res., 1967, **21**, 703-715.

20. CANNON (W.B.), ROSEMBLEUTH (A.). — Autonomic neuro effector system. The Macmillan Company, New York, 1937.

21. CIER (J.F.), FROMENT (A.). — L'hypertension expérimentale. Rev. Prat., 1969, **19**, 123-134.

22. COLLET (A.). — L'hypertension artérielle expérimentale par défrénation. VITTE (E.), Lyon, 1949.

23. COMROE (J.H.), MORTIMER (L.). — The respiratory and cardio vascular responses of temporally separated aortic and carotid bodies to cyanide, nicotine, phenyldiguanide and serotonin. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1964, **146**, 33-38.

24. COMROE (J.H.). — Physiologie de la respiration, MASSON, Paris, 1967, 45.

25. DALE (H.H.). — On some physiological actions of ergot. J. Physiol. (Lond.), 1906, **34**, 163-206.

26. DALY (M. De B.), SCOTT (M.J.) — The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog. J. Physiol. (Lond.), 1958, **144**, 148-166.

27. DALY (M. De B.), SCOTT (M.J.). — An analysis of the primary cardio vascular reflex effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. J. Physiol. (Lond.), 1962, **162**, 555-573.

28. DOLLERY (C.T.), PATERSON (J.W), CONOLLY (M.E.). — Clinical pharmacology of beta-receptor-blocking drugs. Clin. Pharmacol. Ther., 1969, **10**, 765-799.

29. DOWNING (J.E.), REMENSNYDER (J.P.), MITCHELL (J.H.). — Cardiovascular responses to hypoxic stimulation of the carotid bodies. Circulat. Res., 1962, **10**, 676-685.

30. DOWNING (J.E.), MITCHELL (J.H.), WALLACE (A.G.). — Cardiovascular responses to ischiemia, hypoxia, and hypercapnia of the central nervous system. Amer. J. Physiol., 1963, **204**, 881-887.

31. EHRLICH (O.) (1910) cité par ZUNZ (E.). — Eléments de Pharmacodynamie générale. MASSON, Paris, 1930, 210.

32. ELIASH (S.), WEINSTOCK (R.). — Role of adrenergic neurone blockade in the hypotensive action of propranolol. Brit. J. Pharmacol., 1971, **43**, 287-294.

33. FITZGERALD (J.D.). — Perspectives in adrenergic beta-receptor blockade. Clin. Pharmacol. Ther., 1969, **10**, 292-306.

34. FLANDROIS (R.). — Contribution à l'étude, en hypoxie chronique, des stimulus O 2 et CO 2 de la ventilation chez le chien éveillé. J. Physiol. (Paris), 1964), **56**, 305-306.

35. FROHLICH (E.D.), PAGE (I.H.). — The clinical meaning of cardiovascular beta-adrenergic receptor. Physiol. Pharmocol. Physicians, 1966, **1**, 1-5.

36. GANDER (M.), VERAGUT (U.), KOHLER (R.), LUTHY (E.). — Cardiac haemodynamics under beta-receptor blockade in dogs. Cardiologia. (Suppl. 2), 1966, **49**, 17-26.

37. GILLET (A.), BENCHETRIT (G.), ETERADOSSI (J.), LEMARCHANDS (H). — Influence des conditions ventilatoires sur la réponse cardiaque primaire à la stimulation des chemorécepteurs chez le chien. C.R. Soc. Biol., 1966, **161**, 2120-2122.

38. GILLET (A.), LEMARCHANDS (H.), POTOCKI (B.). — Effets sur la fréquence cardiaque d'une stimulation hypoxique par test azote des chémorécepteurs. C.R. Soc. Biol., 1966, **160**, 1257-1261.

39. GUIDICELLI (J.F.). — Pharmacologie des inhibiteurs béta-adrénergiques. J. Ther., 1970, **1**, 121-130.

40. HEYMANS (C.), BOUCKAERT (J.J.), REGNIERS (P.). — Le sinus carotidien. P. DORRIN et Cie Editeur, Paris, 1933, 1 vol.

41. KEROES (J.), ECKER (R.R.), RAPAPORT (E.). — Ventricular function curves in the exercising dog. Effects of rapid intravenous infusions and of propranolol. Circulat. Res., 1969, **25**, 557-567.

42. KONTOS (H.A.), MAUCK (H.P.), RICHARDSON (D.W.), PATTERSON (J.L.). — Mechanism of circulatory responses to systemic hypoxia in the anesthetized dog. Amer. J. Physiol., 1965, **209**, 397-403.

43. KRASNEY (J.A.), HOGAN (P.M.), LOWE (R.F.), YOUMANS (W.B.). — Comparaison of the effects of hypoxia and cyanide on cardiac rate in spinal dogs. Fed. Proc., 1966, **25**, 2.

44. KRASNEY (J.A.). — Efferent compoments of the cardioaccelerator responses to oxygen lack and cyanide. Amer. J. Physiol., 1967, **213**, 1475-1479.

45. KRASNEY (J.A.). — Effect of sino-aortic denervation on regional circulatory responses to cyanide, Amer. J. Physiol., 1970, **218**, 56-63.

46. KRASNEY (J.A.). — Cardiovascular responses to cyanide in awake sinoaortic denervated dogs. Amer. J. Physiol., 1971, **220**, 1361-1366.

47. LANGLEY (J.N.). — On the reaction of cells and of nerves ending to certain poison, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare. J. Physiol. (Lond.), 1905, **33**, 374-413.

48. LEMARCHANDS (H), GILLET (A), BENCHETRIT (G), ETERADOSSI (J)., POTOCKI (B.). — Sur la réponse cardiaque à la stimulation des chémo-récepteurs par le cyanure de sodium chez le chien. C.R. Acad. Sc., 1966, **263**, 393-396.

49. LUCCHESI (B.R.), WHITSITT (L.S.). — The pharmacology of beta-adrenergic blocking agents. Progr. Cardiovasc. Dis., 1969, **11**, 410-430.

50. MALMEJAC (J.), RIEU (M.), ROUX (A.), WASSERMAN (D.). — Influence du propranolol sur les réactions vasculaires à l'adrénaline et à la noradrénaline. J. Physiol. (Paris), 1967, **59**, 451.

51. MALMEJAC (J.), SCHOTTERER (M.), WASSERMAN (D.). — Nicotine et propranolol. J. Physiol. (Paris), 1971, **63**, 74 A.

52. NAKANO (J.), KUSAKARI (T.). — Effect of beta-adrenergic blockade on the cardiovascular dynamics. Amer. J. Physiol., 1966, **210**, 833-837.

53. PAGANO (G.). — Sur la sensibilité du coeur et des vaisseaux sanguins. Arch. Ital. Biol., 1900, **33**, 1.

54. PATERSON (J.W.). — The pharmacodynamic and metabolism of propranolol in man. Pharmacol. Clin., 1970, **2**, 127-133.

55. PAULET (G.). — Sur le mécanisme de la perte de l'action hypertensive de l'adrénaline au cours de l'anoxie cyanhydrique. J. Physiol. (Paris), 1958, **50**, 31-52.

56. POWELL (C.E.), SLATER (I.H.). — Blocking of inhibitory adrenergic receptor by a dichloro analog of isoproterenol. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1958, **122**, 480-488.

57. PRICHARD (B.N.C.). — Hypotensive action of pronethalol. Brit. Med. J., 1964, **1**, 1227-1228.

58. PRICHARD (B.N.C.), GILLAM (P.M.S.). — Treatment of hypertenthe treatment of hypertension. Brit. Med. J., 1964, **2**, 725-727.

59. PRICHARD (B.N.C.). — Three cases of severe hypertension control led with propranolol. Proc. Roy. Soc. Med., 1968, **61**, 499-502.

60. PRICHARD (B.N.C.)., GILLAM (P.S.M.). — Treatment of hypertension with propranolol. Brit. Med. J., 1969, **1**, 7-16.

61. PRICHARD (B.N.C.). — Propranolol as an antihypertensive agent. Amer. Heart. J., 1970, **79**, 128-133.

62. PRICHARD (B.N.C.), SHINEBOURNE (E.), FLEMING (J.), HAMER (J.). — Haemodynamic studies in hypertensive patients treated by oral propranolol. Brit. Heart. J., 1970, **32**, 236-240.

63. PRICHARD (B.N.C.). — Aspect of the evaluation of antihypertensive drugs. Arch. int. Pharmacodyn., 1971, **192**, 193-208.

64. RICHARDSON (D.W.). — Effect of propranolol on elevated arterial blood pressure. Circulation, 1968, **37**, 534-542.

65. RIVIER (J.L.), NISSIOTIS (E.), JAEGER (M.). — Comparaison des effets hémodynamiques immédiats de trois médicaments bêta-bloqueurs. Thérapie, 1970, **25**, 245-257.

66. SALEM (H.), PENNA (M.), AVIADO (D.M.). — Mechanism for bradycardia arising from stimulation of carotid bodies. Arch. int. Pharmacodyn., 1964, **150**, 249-258.

67. SALVADOR (M.). — Les inhibiteurs béta-adrénergiques. Rev. Méd. Toulouse, 1972, **8**, 1563-1590.

68. SCHWARTZ (J.), IMBS (J.L.). — Hypertension artérielle expérimentale par défrénation. Vie Méd., 1967, **48**, 409-416.

69. SCHWARTZ (J.), DESAULLES (E.). — Les hypertensions artérielles expérimentales. Gaz. Méd. Fr., 1969, **76**, 775-781.

70. SEDERBERG-OLSEM (P.), IBSEN (H.). — Plasma volume and extracellular fluid volume during long-term. Treatment with propranolol in essential hypertension. Clin. Sci., 1972, **43**, 165-170.

71. SHANKS (R.G.). — The pharmacology of beta sympathetic blockande. Amer. J. Cardiol., 1966, **18**, 308-316.

72. SHANKS (R.G.). — The peripheral vascular effects of propranolol and related compounds. Brith. J. Pharmacol., 1967, **29**, 204-217.

73. SOULIE (J.). — Etudes hémodynamiques chez des hypertendus traités par le propranolol. Ann. Cardiol. Angeiol., 1970, **4**, 389.

74. SOWTON (E.)., HAMER (J.). — Hemodynamic changes after beta-adrenergic blockade. Amer. J. Cardiol., 1966, **18**, 317-320.

75. STICKNEY (J.C.). — On the relation ship between catecholamines and digitalis induced arythmias. Doctoral Thesis, The university of Michigan, 1967.

76. SUTHERLAND (E.W), ROBISON (G.A.). — The role of cyclic - 3' - -5' - A.M.P. in responses to catecholamines and other hormones. Pharmacol. Rev., 1966, **18**, 145-161.

77. TARAZI (R.C.), DUSTAN (H.P.). — Beta adrenergic blockade in hypertension. Amer. J. Cardiol., 1972, **29**, 633-639.

78. ULRYCH (M.), FROHLICH (E.D.), DUSTAN (H.P.), PAGE (I.H.). — Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotentive and hypertensive man. Circulation 1968, **37**, 411-416.

79. VALETTE (G.). — Pharmacodynamie des récepteurs orthosympathiques et de leurs inhibiteurs. Ann. Endocr., 1967, **28**, 533-543.